



*(Jorge Ferreira CC)*

Las películas de Hollywood nos han acostumbrado a la escena. La noche ha caído sobre la selva. Escondidos entre la maleza, un grupo de soldados descansa tras una agotadora jornada de marcha. Tratan de dormir a pesar de la continua molestia de los mosquitos. Dos centinelas mantienen la vigilancia a unos pasos de ellos. Aferrados a sus armas, permanecen atentos a cualquier signo extraño. La oscuridad apenas deja entrever la tensión en sus rostros. Saben que en cualquier momento puede aparecer el enemigo; partidas del Viet Cong rondan por la zona. Ignoran, en cambio, que ya están sufriendo el ataque de otro temible peligro ante el cual han quedado totalmente indefensos.

El principal problema al que se enfrentaron las tropas norteamericanas durante la guerra del Vietnam fue la malaria. Cientos de miles de soldados cayeron víctimas de este enemigo



invisible, que les impedía luchar en los campos de batalla. Un serio inconveniente que ya habían padecido en conflictos anteriores pero que esta vez se veía agudizado por la falta de medicamentos eficaces. Las cepas de *Plasmodium* que habitaban este territorio eran resistentes a la cloroquina, el antipalúdico de referencia en ese momento. Así que los mandos estadounidenses tuvieron que contemplar impotentes como los hospitales se llenaban de enfermos terriblemente debilitados por la fiebre y que yacían postrados durante semanas. Su único consuelo era intuir que los mosquitos *Anopheles* no harían distinciones entre uniformes y que los norvietnamitas compartirían esta enorme adversidad.

Ambos bandos comprendieron que el resultado de la guerra estaba en manos de un enemigo común y lo combatieron de acuerdo a sus posibilidades. Los norteamericanos mediante su imponente maquinaria bélica, en este caso liderada por el Instituto Walter Reed de Investigación del Ejército, que les condujo el descubrimiento de la mefloquina, comercializada posteriormente con el nombre de Lariam. Los norvietnamitas, limitados por una estructura científica inexistente, sin medios para afrontar el problema por sí mismos pero con la colaboración de su más importante aliado, la China de Mao Zedong, que no dudó en ayudarles y puso en marcha un plan de primera prioridad nacional, el Proyecto 523.

El 23 de mayo de 1967, fecha que dio nombre al proyecto, China declaró la guerra a la malaria. En una época en la que el mundo estaba partido en dos por el Telón de Acero, el desarrollo de nuevos antipalúdicos que sustituyesen a los que habían perdido su eficacia por el aumento de las resistencias del *Plasmodium* se antojaba vital, no solo por la guerra del Vietnam, sino en perspectiva de futuros conflictos. Así lo pensaban las más altas instancias del Partido Comunista, que dieron luz verde a un programa con el que confiaban superar a sus rivales occidentales.

El objetivo era ambicioso, las expectativas máximas. Los inconvenientes también. Hoy en día, China es un gigante que parece capaz de alcanzar cualquier logro tecnológico, pero en aquellos tiempos era una nación atrasada y predominantemente rural. Para complicar aún más las cosas, la huida hacia delante del «Gran Timonel» por conservar el control del país



acababa de desencadenar la Revolución Cultural e intelectuales y profesores de universidad, entre otros grupos caídos en desgracia, sufrían continuas vejaciones y eran encarcelados en prisiones y campos de trabajo. Solo el incondicional apoyo gubernamental con el que contó el Proyecto 523 mantuvo a sus trabajadores relativamente al margen del marasmo en el que se había convertido China.



*El mosquito anopheles. Aproximadamente 30 de sus 400 especies transmiten la malaria. (James Gathany CC)*

Más de 60 centros de investigación distribuidos por todo el país colaboraron en el programa, que contó con dos líneas de trabajo bien diferenciadas. La primera se concentró en el desarrollo de antipalúdicos sintéticos y ensayó con decenas de miles de compuestos químicos. La segunda buscó inspiración en la medicina tradicional y examinó los remedios usados en las zonas donde la malaria era endémica. Las dos tuvieron que lidiar con un



equipamiento obsoleto y un total aislamiento que les impedía acceder a las publicaciones occidentales. Pero ambas se sobrepusieron a las limitaciones y rindieron sus frutos. Ya en 1969, tan solo dos años después del inicio del proyecto, los primeros antipalúdicos producidos, nuevas combinaciones de compuestos conocidos previamente, eran enviados a los frentes vietnamitas. Este logro, no obstante, no colmó las aspiraciones del programa que continuó durante más de una década. Un esfuerzo costoso y prolongado pero que se vio ampliamente recompensado por uno de los más grandes descubrimientos médicos de la segunda mitad del siglo XX.

Entre las plantas medicinales estudiadas, el *qinghao* pronto llamó la atención de los investigadores. Su uso como febrífugo era habitual en diversas áreas del país así como frecuente su presencia en herbarios antiguos. Para confirmar sus propiedades, se enviaron muestras de esta planta, de nombre científico *Artemisia annua*, a distintos laboratorios y se prepararon extractos cuya eficacia se probó en ratones usados como modelo. Los primeros análisis resultaron extrañamente contradictorios. Mientras unos ensayos daban altos niveles de inhibición, otros, realizados siguiendo protocolos semejantes, parecían indicar lo contrario. Los chinos habían tropezado con la pesadilla de cualquier científico: datos no reproducibles. Un aparente callejón sin salida del que escaparon gracias a una investigadora de Pekín, Youyou Tu, que dio con la clave del enigma en un antiguo recetario del siglo IV. En contraposición al tipo de preparaciones de las que habían sido testigos los trabajadores de campo, infusiones similares a un té, este libro insistía en la importancia de realizar los extractos en frío.

Una vez conocido el problema que les detenía —la preparación en caliente descomponía el principio activo de la planta—, la investigación avanzó rápidamente. La propia doctora Tu preparó los primeros extractos que eliminaban totalmente los parásitos *Plasmodium* de los ratones modelo y aisló el compuesto químico causante de su actividad, al que inicialmente se le denominó *qinghaosu* y actualmente *artemisina*. Y sin esperar a conocer de qué molécula se trataba, médicos enviados a provincias chinas donde la malaria es endémica comenzaron los ensayos clínicos que demostraron su inmenso potencial. La culminación de



esta etapa del proyecto llegó con la elucidación de la estructura química de este producto natural, sorprendentemente diferente a todos los antipalúdicos utilizados hasta entonces.

A lo largo de la historia, los fármacos disponibles contra la malaria siempre han escaseado. El primero en utilizarse fue la quinina, aislada del árbol de la quina andino y que durante 200 años se mantuvo como único remedio útil contra este temido mal. Gracias al progreso de la química como ciencia, se desarrollaron diversos antipalúdicos sintéticos, casi todos ellos limitados por su similitud con la propia quinina. Esto causó que el mismo proceso de adquisición de resistencias del *Plasmodium* contra este producto natural también contribuyera a provocar la pérdida de eficacia de los medicamentos que intentaron sustituirla. La artemisina, en cambio, presenta una estructura y modo de acción completamente diferentes a los de la quinina, por lo que sigue siendo efectiva con cepas del parásito resistentes a todos los fármacos conocidos. Esta característica única, sumada a una potente actividad capaz incluso de curar la variante más peligrosa de esta enfermedad, la malaria cerebral, la convertía en un hallazgo de primera magnitud. Sin embargo, las mismas causas políticas que propiciaron su descubrimiento también la condenaron durante años al anonimato.

Hasta la muerte de Mao Zedong en 1976 los investigadores chinos no pudieron comunicar sus descubrimientos en publicaciones científicas. El primer artículo con la estructura y propiedades de la artemisina apareció un año después y en él no figuran sus autores, tan solo las instituciones a las que pertenecían, ya que no se les permitía atribuirse méritos personales. Trabajos posteriores publicados en los años siguientes, unos firmados por sus autores y otros no, completaron la difusión de la información acumulada por los integrantes del Proyecto 523, que tampoco pudieron registrar una patente comercial, algo que hubiese resultado lógico en occidente pero un sinsentido en el bloque comunista. A pesar de la poca visibilidad de las revistas chinas, la magnitud del hallazgo atrajo la atención de los expertos internacionales, con la Organización Mundial de la Salud a la cabeza. Y como para entonces China había iniciado una línea más aperturista, el comité de la OMS especializado en malaria pidió organizar en Pekín una reunión para conocer de primera mano los pormenores



del misterioso fármaco.

Aquel encuentro celebrado en 1981 debería haber confirmado a la artemisina como un antipalúdico de referencia a nivel mundial. Por un lado, los científicos chinos llevaban una década investigando este producto natural y no quedaban dudas sobre sus excepcionales propiedades. Por el otro, la lucha contra la malaria estaba en horas bajas, muy alejada del optimismo de los años 50. Tras la Segunda Guerra Mundial, se creyó que el uso masivo del insecticida DDT y la cloroquina bastarían para eliminar completamente este mal. Y si bien aquella campaña sirvió para erradicarlo de muchos países, entre ellos España, tanto mosquitos como parásitos se volvieron resistentes a las nuevas armas utilizadas y la enfermedad volvió con fuerza en las zonas tropicales. Por todo ello, la artemisina caía como agua de mayo sobre el campo de la malaria, aunque no llegó a calar en los salones que acogieron la reunión.

La Guerra Fría seguía vigente, al igual que los recelos entre ambos bloques. A los chinos no les agradó ver a expertos extranjeros vestidos de uniforme, algo razonable ya que mucha investigación en malaria era de índole militar. Y los occidentales no confiaban en la capacidad del país asiático para finalizar el trabajo y producir el medicamento a gran escala. Por desgracia, las sospechas mutuas pudieron más que un fármaco capaz de curar una enfermedad que en aquel momento mataba a más de un millón de personas al año y cada bando siguió el camino por su lado. Los norteamericanos repitiendo los experimentos a partir de plantas de *Artemisia annua* que encontraron en su propio territorio, en un empeño que aportó poco conocimiento original. Y los chinos mejorando los estándares de su industria farmacéutica y poniéndolos a los niveles requeridos por la OMS, una labor que necesitó de otra década pero que por fin situó a la artemisina en el lugar que le corresponde.

Hoy en día, las terapias de combinación basadas en artemisina o ACT, del inglés *Artemisinin-based Combination Therapy*, constituyen el principal tratamiento contra la malaria. Estos medicamentos incluyen en su contenido un segundo fármaco menos potente



pero de efecto más prolongado que corrige el mayor problema de la artemisina, su rápido metabolismo en el cuerpo humano. Se asegura de esta forma la curación del enfermo y se frena la aparición de resistencias.

China conserva la hegemonía en la producción de la artemisina y sus derivados, aunque un novedoso procedimiento compite con los cultivos de *Artemisia annua* existentes en el país asiático. En un intento de abaratar costes de producción, asunto de vital importancia teniendo en cuenta que los ACT van dirigidos a pacientes de extrema pobreza, la compañía farmacéutica Sanofi utiliza una levadura modificada genéticamente que produce un precursor del producto natural y luego lo transforma por síntesis química en el principio activo. Pese a que este método aún no ha sustituido al tradicional, presenta la ventaja de poder mantener un suministro constante de antipalúdicos sin quedar a expensas de una sequía o una mala cosecha.

Gracias al amplio uso de los ACT y la distribución masiva de mosquiteras impregnadas con insecticida, la mortalidad por malaria ha descendido en esta última década a unos 600.000 fallecimientos al año, una cifra que sigue siendo enorme pero sensiblemente inferior a lo sufrido a finales del siglo pasado. La esperanza ha vuelto a las filas de aquellos que luchan contra esta enfermedad, que incluso vuelven a contemplar la posibilidad de erradicarla por completo. También ha llegado el reconocimiento a los científicos chinos que en condiciones muy precarias consiguieron desarrollar un fármaco que ha salvado millones de vidas. En el año 2011, la doctora Youyou Tu recibió el prestigioso Premio Lasker de investigación médica, un galardón que en justicia debería compartir con los más de 500 trabajadores que participaron en el Proyecto 523. Una amenaza ensombrece el horizonte, en cualquier caso. Las primeras resistencias a la artemisina han sido detectadas en el sudeste asiático. A falta de una ansiada vacuna, este obstáculo debería hacernos recordar que durante el siglo pasado los mayores avances en este campo llegaron de la mano del esfuerzo bélico. Confiemos en que no haya que esperar a otra guerra para celebrar una nueva victoria contra la malaria.



Artemisina, el inesperado regalo de Mao